

Année 1956

N°

1096

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

COMMUN Pierre, Emile.

né le 22 Mars 1928 à BLET - (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ANGIOKERATOSE DE FABRY
MALADIE GENERALE

Président de thèse Monsieur le Professeur DEGOS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : COMMUN

Prénoms : Pierre, Emile

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

COMMUN Pierre, Emile
L'ANGIOKERATOSE DE FABRY,
Maladie générale
Paris Dact. in 4° 34 pages
Thèse Med. PARIS 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

COMMUN Pierre, Emile
L'ANGIOKERATOSE DE FABRY,
Maladie générale
Paris Dact. in 4° 34 pages
Thèse Med. PARIS 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

COMMUN Pierre, Emile
L'ANGIOKERATOSE DE FABRY,
Maladie générale
Paris Dact. in 4° 34 pages
Thèse Med. PARIS 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

COMMUN Pierre, Emile
L'ANGIOKERATOSE DE FABRY,
Maladie générale
Paris Dact. in 4° 34 pages
Thèse Med. PARIS 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° _____

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

COMMUN Pierre, Emile.

né le 22 Mars 1928 à BLET - (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le :

=====

L ' A N G I O K E R A T O S E D E F A B R Y
M A L A D I E G E N E R A L E

=====

Président de thèse Monsieur le Professeur DEGOS

Editions : A.G.E.M.P.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552418_0043

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SAINTE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DEJARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale.....	JAYLE (H.F.)	
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudelocque	N...
	{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESCILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (C.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONCUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSEY (F.), COUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMAN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M.), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch., GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (E.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N....
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOHART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAT (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURENO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	DJOURENO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N....
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N....
Stomatologie	CHAPUT (l ^{re} A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	ABELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p), PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (C.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), MACUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), LAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (C.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELLAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMATRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

En hommage à sa mémoire
Avec mes remerciements affectueux

A ma Femme

Avec l'expression de mon amour
et de mon affection

A mes deux Fils

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur DEGOS

Professeur de Clinique Dermatologique à
la Faculté de Médecine de PARIS,
Médecin-Chef de l'Hôpital Saint Louis

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs B. DUPERRAT et F. SIGUIER

Qui ont bien voulu nous donner le sujet
de cette thèse et nous ont permis
d'utiliser leur observation personnelle,
Avec nos respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur PESTEL

Qui a bien voulu nous guider de ses
conseils éclairés au cours de cette étude,
Qu'il trouve ici le témoignage de notre
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de PARIS

A mes Maîtres des Hôpitaux de PARIS

M.M. les Professeurs

LIAN
LEVEUF
SENEQUE
MICHON
BOUDIN
RAVINA
SUZOR

M.M. les Docteurs

ALBEAUX FERNET
WELTI
BERGERET
BOURGEOIS
FOUQUET

Hommages respectueux.

A mon Jury de thèse.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. INTRODUCTION	1
II. HISTORIQUE	2
III. EXPOSE DES OBSERVATIONS	4
IV. DESCRIPTION DE LA MALADIE	23
V. ANATOMOPATHOLOGIE	29
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	31
VII. CONCLUSIONS	34
VIII. BIBLIOGRAPHIE	

I N T R O D U C T I O N

L'angiokérotose de FABRY représente un des exemples les plus caractéristiques d'affections dermatologiques révélatrices d'une maladie générale.

En effet, cette affection que les publications récentes tendent à ranger dans le cadre de la médecine interne, présente un triple intérêt :

- = Par sa rareté puisqu'il n'en existe qu'une vingtaine d'observations publiées dans la littérature mondiale,
- = Par l'aspect si caractérisé et si particulier de ses manifestations cutanées qui peuvent en faire évoquer le diagnostic dès la simple inspection du malade,
- = Par la diffusion du processus pathologique à l'ensemble de l'organisme. Cette dernière particularité semble pouvoir faire rentrer l'angiokérotose de FABRY dans le cadre des maladies du système au même titre que la lupo érythémato-polyviscéríte maligne ou la périartérite noueuse.

Nous nous proposons de faire une revue des différents symptômes de cette maladie si spéciale à l'occasion d'une observation que nous nous excusons d'être très incomplète mais qui présente l'intérêt de sembler être le premier cas français.

HISTORIQUE DE LA MALADIE

- C'est en 1898 que J. FABRY fit la première description de la maladie chez un enfant de 13 ans qui depuis l'âge de 9 ans présentait une éruption cutanée singulière.

Elle avait débuté par de petits nodules non douloureux de couleur sombre siégeant dans le creux poplité gauche mais qui dans les années suivantes sont apparus sur plusieurs autres parties du corps. Lors du premier examen FABRY nota une multitude de petits points rouges bleuâtres presque noirs légèrement surélevés et localisés en groupes serrés sur les régions sacro-iliaques, le scrotum, la face postérieure des cuisses et la face antérieure de la poitrine. Il y avait également de petits bouquets de nodules sur les surfaces d'extension des extrémités des membres inférieurs et sur les surfaces d'extension et de flexion des extrémités des membres supérieurs. Il avait relevé aussi la présence de quelques lésions sur la muqueuse buccale.

Par ailleurs, l'examen physique était négatif excepté un léger oedème des paupières.

A l'occasion d'un nouvel examen 17 ans plus tard les lésions étaient plus nombreuses mais leur distribution était essentiellement la même. Le malade semblait relativement en bonne santé sauf quelques manifestations asthmatiques.

Dans les antécédents on ne trouvait aucune manifestation sanguine pathologique.

Les paupières étaient légèrement plus enflées et l'examen des urines montra la présence d'albumine.

L'examen histologique des lésions cutanées montra la présence d'anévrysmes des petits vaisseaux de la peau et du tissu sous cutané. La couche cornée était hypertrophiée en plusieurs endroits mais non en totalité.

En 1930 FABRY donna de nouveaux renseignements sur ce malade qui était mort deux ans auparavant vraisemblablement d'une affection pulmonaire.

Telle est la description princeps de FABRY. Initialement il avait porté le diagnostic de purpura hémorragique mais depuis 1915 il considérait ce malade comme atteint d'angiokératoma corporis diffusum.

De l'analyse de cette première observation il ressort qu'au début l'angiokératose de FABRY était considérée comme une affection essentiellement dermatologique.

- Dans le quart de siècle suivant huit observations similaires furent rapportées par ANDERSON, STEINER et VOERNER. Ceux-ci étaient frappés chez leurs malades par l'importance et la variabilité des crises vasomotrices ainsi que par la présence d'une albuminurie. Ils remarquèrent également des altérations des vaisseaux du fond d'oeil et ces auteurs furent vraisemblablement les premiers à suspecter la diffusion du processus pathologique à l'ensemble de l'organisme et à considérer que l'angiokératose de FABRY n'était pas uniquement une maladie locale de la peau.

- En même temps STUMPKE et WEICKSEL signalaient pour la première fois l'incidence familiale possible de l'affection.

- En fait ce sont les travaux de RUITER et POMPEN en 1939 qui devaient mettre l'accent sur la diffusion générale de cette maladie qui ne se cantonne pas à la peau : l'importance des perturbations vasomotrices, l'élévation de la tension artérielle, l'élargissement de la silhouette cardiaque, l'albuminurie avec cylindrurie y ajoutaient un cachet vasculaire, que devait confirmer, en 1947, l'étude histologique des vaisseaux prélevés lors de l'autopsie de l'un des trois frères examinés par ces auteurs. De cette étude prit naissance la conception d'une maladie interne d'origine inconnue, peut être liée à une perturbation métabolique.

- Ces faits devaient dans l'ensemble être confirmés par HORNBOSTEL, SPIER, KOCH, et SCRIBA, par BROWN et MILES.

- Tous les efforts des recherches portèrent ensuite sur l'identification de la substance contenue dans les dépôts trouvés sur les coupes de tissus. Ce fut KHUN qui le premier, par des études histo-chimiques prouva qu'il s'agissait d'un diaminophosphatide. C'est à partir de cette découverte que l'on envisagea que le trouble profond de l'angiokératose de FABRY pouvait résider dans une viciation du métabolisme des lipides.

- Enfin tout récemment, paraissait le premier cas américain, publié en Mars 1955 dans les Arch. of Int. Med. par PHOETON, FESSAS, WINTROBE et CARTWRIGHT, et bientôt suivi en Décembre 1955 dans les Arch. of Derm. d'une seconde observation américaine de PITTELKOW, KIERLAND et MONTGOMERY.

- II -

EXPOSE DES OBSERVATIONS

I - OBSERVATION DE F. SIGUIER, B. DUPERRAT, Cl. BETOURNE, A. HANAUT.

- En 1955, nous était adressé, avec le diagnostic d'acroparesthésies périodiques, un jeune homme, de 23 ans 1/2, de stature médiocre mais ne comptant dans ses antécédents que des maladies sans relief.

= A noter toutefois que son père est un migraineux et que ses deux soeurs présentent les mêmes troubles vasomoteurs qui ont motivé sa consultation.

- En fait trois ordres de symptômes dominant son histoire pathologique
- = des crises vasomotrices
 - = des manifestations cutanées très particulières
 - = et la constatation d'une albuminurie.

1°/ Les crises vasomotrices

Elles ont été remarquées par le sujet depuis plusieurs années. Par leur siège électif aux orteils et surtout aux mains, par certaines de leurs causes déclanchantes, elles pourraient évoquer un banal syndrome de RAYNAUD. En réalité, si le froid détermine bien une impression de fourmillements, de picotements et de brulures dans le territoire des doigts, on ne peut qu'être frappé de l'instabilité des phénomènes vasomoteurs et de la variabilité des facteurs présidant à leur apparition. Ce n'est pas seulement le froid intense, mais le simple refroidissement ; et pas seulement le froid mais également la chaleur, ou le simple réchauffement qui provoquent troubles sensitifs et modifications tégumentaires. Ainsi alternent et s'intriquent, selon la saison ou les circonstances des phénomènes rappelant le syndrome de RAYNAUD ou esquissant l'ébauche d'une érythromélgie, la note dominante de ces crises vasomotrices étant la facilité de leur déclenchement et la labilité de leur traduction clinique. Mais ces paroxysmes se déroulent sur un fond, sinon permanent, du moins durable, pendant des semaines et des mois de troubles vasomoteurs atténués mais de mêmes caractères et de même topographie, très proches

du seuil au delà duquel apparaissent les crises. Il est d'ailleurs à noter qu'au cours de celles-ci, dont les plus pénibles entravent l'activité du sujet, il n'a jamais été noté de sueurs profuses, de phénomènes acrodyniformes ou d'ulcérations trophiques. L'ampleur de ces troubles est cependant suffisante pour avoir poussé cet adolescent à consulter à plusieurs reprises, et à lui faire mettre presque sur le même plan ces inconvénients de bouffées vasomotrices et les manifestations cutanées dont il se préoccupe depuis plusieurs années.

2°/ Les manifestations cutanées

En effet depuis déjà longtemps, aux environs de sa seconde enfance ce sujet a été frappé de l'existence, d'abord discrètement répartie, puis de plus en plus étendue, de taches rougeâtres qui, à maintes reprises ont fait prononcer par les médecins consultés le mot de purpura. Purpura assez étrange en réalité, non seulement par l'absence de tout autre hémorragie ou de toute anomalie sanguine, mais par sa chronicité même, son extension, et enfin par sa topographie et surtout ses caractères.

- Car ces anomalies cutanées envahissent la région périombilicale, s'étendent au dessous de l'ombilic, se retrouvent dans les plis inguinaux, foisonnent sur le scrotum, le pénis et la racine des cuisses gagnent les fesses, mais épargnent les jambes, les pieds, les mains, la face.

A cette topographie sous tronculaire, correspond une éruption peu banale. Si à un examen superficiel la constatation de taches d'un rouge vineux, parfois d'un violet bleuâtre pourrait en effet faire penser à un purpura, ce diagnostic ne résiste pas à une analyse plus attentive. Ces éléments, minuscules, allant d'une tête d'épingle à un demi-grain de mil, sont en réalité saillants, kératosiques, nous dirons presque érectiles.

- La répartition particulière et l'originalité de ces signes cutanés permettent de les considérer comme caractéristiques de l'angio-kératoma corporis diffusum (universale) de FABRY dont ils représentent un exemple démonstratif.

3°/ Une albuminurie discrète mais également connue depuis de longues années complète l'ensemble de ce tableau inhabituel. Elle ne s'est jamais accompagnée d'hématurie, ne comporte aucun cortège apparent d'insuffisance rénale, et c'est en vain que nous cherchons à dépister par l'interrogatoire et l'examen l'existence d'œdèmes même discrets.

4°/ Quant au reste de l'examen somatique, il est négatif.

Pas d'hypertension artérielle, caractère physiologique des oscillations aux quatre membres, silhouette cardiaque radiologiquement normale, aucun signe d'atteinte neurologique, ni gros foie, ni splénomégalie, ni ganglions.

C'est ici par contre que nous tenons à exprimer notre désappointement de n'avoir pu retenir notre malade ni fixer sur un cliché en couleurs les caractères de son éruption, ni compléter notre examen par un prélèvement histologique d'un élément cutané, l'examen ophtalmologique, un électrocardiogramme et la mise en oeuvre des épreuves fonctionnelles du rein.

5°/ Un dernier élément mérite cependant d'être signalé : le caractère familial des crises vasomotrices. L'un de nous a pu faire préciser aux deux soeurs du malade, respectivement âgées de 20 et de 22 ans les particularités de crises vasomotrices identiques à celles de leur frère.

- Ces crises ont débuté à la puberté, siègent aux doigts et aux orteils, se manifestent par une sensation de picotement, de fourmillements et de brulures, de crampes et de douleurs rhumatoïdes ; s'accompagnant souvent de fatigue extrême, avec céphalées intenses et même de clochers fébriles. Là encore, nous relevons surtout chez l'une des deux soeurs, l'extraordinaire sensibilité de ces bouffées vasomotrices à des facteurs déclenchants multiples : aussi bien le froid ou le refroidissement, que la chaleur solaire ou artificielle : le surmenage physique, certains mouvements d'élévation des bras suffisent à déterminer l'apparition des crises. Et celles-ci durent des semaines et des mois avec à certains moments une acuité extrêmement gênante faisant alterner sensations intenses de chaleur et de froid, sans grande modification tégumentaire, ni sueurs, ni troubles trophiques.

II - OBSERVATION DE PITTELKOW, KIERLAND et MONTGOMERY

En Mars 1955 un médecin de 46 ans vint à la clinique MAYO pour l'ablation d'une veine. Il pensait en effet que cette opération était nécessaire pour le traitement d'un oedème persistant qui apparaissait après une station debout d'une certaine durée. Ce symptôme avait insidieusement débuté en 1951. Par ailleurs à l'âge de 10 ans étaient apparues des lésions cutanées sous la forme d'une éruption soudaine de nombreuses papules de petite taille de couleur pourpre siégeant sur les genoux, les coudes, la ceinture, les fesses, l'aine et le scrotum. Aucune nouvelle lésion ne s'était développée depuis l'âge de 18 ans et aucune de ces lésions n'avait variée en grandeur et en couleur.

Histoire familiale

L'histoire familiale n'apporte aucun renseignement si ce n'est qu'un de ses frères soit mort au cours d'une crise de convulsion dans l'enfance et qu'un autre frère soit mort d'une septicémie à l'âge de 12 ans. Le malade était marié depuis 15 ans. Il avait une fille de 13 ans qui était en bonne santé. Il n'y avait aucune histoire d'angio-kératose, de tare sanguine ou vasculaire dans les trois dernières générations de la famille.

Examen physique

L'examen physique montra un homme bien développé et de bonne apparence. Le pouls régulier battait à 64 pulsations par minute. La T.A. était à 13/8. Par contre il y avait une multitude de petites macules et papules de couleur rouge pourpre réparties sur le corps. Quelques une d'entre elles étaient kératosiques et toutes ces lésions ne disparaissaient pas à la vitropression.

Ces lésions étaient réparties suivant un plan schématique de distribution : autour des coudes et des genoux et avec une plus grande densité sur les surfaces d'extension, ces macules mesuraient environ 0,5 mm de diamètre. Parmi celles-ci se trouvaient plusieurs papules légèrement surelevées de couleur pourpre foncée. Les lésions des fesses et de la partie supérieure des cuisses étaient disposées à la manière d'une ceinture d'une douzaine de centimètres de largeur et s'étendant jusque vers les aines. Ces lésions étaient d'une taille légèrement plus grande et étaient surelevées. Dans les aines et sur les régions génitales elles mesuraient jusqu'à 2 mm et d'aspect surelevé brillant et kératosique.

De très petites lésions étaient dispersées sur les aines et les parties inférieures de l'abdomen. On remarquait plusieurs petites macules sur les extrémités des doigts et sur la lèvre supérieure. Il n'y avait aucune lésion visible sur la muqueuse buccale.

L'oeil gauche était essentiellement normal mais l'oeil droit présentait une cataracte et un décollement de la rétine qui était le résultat d'un traumatisme survenu à l'âge de 5 ans. Il n'y avait aucune trace d'exsudat aucune cicatrice ni aucune altération vasculaire. A ce moment il n'y avait aucun signe d'altération du tissu conjonctif, cette même constatation avait été faite lorsque la maladie avait été considérée comme une angiomatose généralisée.

Le coeur n'était pas augmenté de volume, il y avait un souffle systolique sans irradiation. Le foie, la rate et les reins n'étaient pas palpables. Toutes les pulsations des extrémités étaient normales ainsi que la température de la peau. Il existait un oedème bilatéral des chevilles et des régions pré-tibiales. Il y avait enfin une cicatrice de cure de hernie droite et des signes de ligature de la grande veine saphène droite qui avait été faite en 1952. A cette époque l'exploration de la cavité abdominale par le chirurgien n'avait montré aucun signe d'altération viscérale ni vasculaire.

Données du Laboratoire

Une étude plus poussée de la fonction rénale fut faite chez ce malade. L'albuminurie fut observée en plusieurs occasions et le patient en avait déjà remarqué chez lui l'existence depuis 1951. La densité de l'urine oscillait entre 1012 et 1017. On ne découvrit la présence d'aucune substance réductrice. Il y avait occasionnellement dans les urines des cylindres hyalins et granuleux, des leucocytes des cellules de pus et des hématies.

En vue de trouver la présence de globules lipoïdiques ainsi que le décrivait FESSAS et ses collaborateurs et SIBLEY, les urines furent centrifugées à 2.000 tours par minute pendant 5 minutes, et le sédiment fut étudié. On découvrit des groupes de cellules de graisse ainsi que des cellules graisseuses avec un noyau particulier et présentant l'aspect de macrophages.

Les autres investigations concernant les sulfates, la créatinine, l'urée et la clearance à l'urée étaient normales. Il n'y avait pas d'albumines de BENGE JONES.

Les chiffres de l'hémoglobine, la numération, les examens sérologiques de la syphilis, et le rapport sérine/globuline étaient normaux.

En vue de déterminer quelque altération de la fraction lipidique du plasma on étudia le cholestérol, le cholestérol estérifié, les phospholipides, les acides gras et les lipides totaux. Tous les chiffres obtenus étaient dans les limites normales.

Les explorations radiologiques de l'oesophage, du duodenum, du colon, de la partie terminale de l'iléon et du crâne ne donnèrent aucun renseignement. La vésicule biliaire fonctionnait normalement. Les radiographies de la hanche gauche montrèrent des signes en rapport avec une vieille nécrose ischémique de l'épiphyse supérieure fémorale. Au printemps 1951 le malade avait accusé des douleurs spontanées dans la région de la cuisse gauche qui ne furent rapportées à aucun traumatisme connu, et le 7 juillet 1951 les premières altérations radiologiques furent mentionnées consistant en un élargissement du col du fémur. Ultérieurement on remarqua des signes de dégénérescence kystique, une fragmentation et de la sclérose.

Une pyélographie faite en 1935 fut réexaminée et considérée comme normale. A cette période, en 1935, le malade avait eu une hématurie importante.

L'électrocardiogramme montra un rythme sinusal à 64 par minute et une anomalie de la conduction intraventriculaire. (QRS 0,12sec)

Données anatomopathologiques

Deux fragments de peau de la région de la hanche gauche furent étudiés, ceux-ci présentaient plusieurs des lésions kératosiques les plus étendues de couleur rouge pourpre et surelevées.

Les premières coupes ne montrèrent pas d'hyperkératose mais les coupes suivantes montrèrent un épaissement de l'épiderme.

Dans la région des corps papillaires il y avait de larges espaces vasculaires remplis d'hématies et possédant des parois endothéliales intactes et minces. Sur quelques coupes on trouvait des

altérations évidentes dans les couches supérieures de la peau et dans l'épiderme.

En vue de démontrer la vacuolisation et la présence de substances lipidiques dans les muscles ainsi que le décrivait RUITER et SCRIBA on fit des études en lumière polarisée des tissus colorés avec le Soudan 4 et le Soudan noir B. Il y avait un épaississement des parois de quelques uns des vaisseaux sanguins les plus profonds. Dans une coupe préparée à la fuschine resorcine colorant le tissu élastique plusieurs zones de vacuolisation furent observées dans les muscles horripilateurs.

POMPEN et ses collaborateurs décrivirent des résultats positifs avec une coloration au méthyl violet en ce qui concerne la présence de substances d'apparence amyloïde entre les fibres musculaires. Nous avons coloré plusieurs coupes de cette manière et nous n'avons obtenu aucun résultat. Il en fut de même avec la coloration à l'acide périodique par la technique de SCHIFF et avec les colorations au fer. Sur des coupes colorées avec du bleu toluidine on mit en évidence une substance amorphe autour des espaces vasculaires. La signification de celle-ci n'est pas connue actuellement.

III - OBSERVATION DE PHOETON, FESSAS, WINTROBE et CARTWRIGHT

En Avril 1953 un ecclésiastique de 35 ans nous fut adressé pour du purpura, de l'anémie et de l'albuminurie. Il avait été réformé deux fois avec le diagnostic de purpura hémorragique. Depuis sa première enfance il présentait sur tout le corps de petites taches rouges mais celles-ci ne s'accompagnaient d'aucun symptôme. Il ne se souvenait pas quand elles étaient apparues pour la première fois mais il avait noté que leur nombre s'était progressivement accru. En plus depuis ces 12 dernières années il accusait un oedème non douloureux des chevilles. Celui-ci était souvent important en été, s'étendant jusqu'à la moitié du mollet, mais en hiver cet oedème disparaissait presque complètement, il était par ailleurs aggravé par la station debout. Depuis ces 13 dernières années il avait remarqué une sensibilité anormale des mains pour le froid. L'extrémité de ses doigts devenait pâle et toute engourdie après une courte exposition au froid, mais il n'y avait aucun phénomène douloureux. Tout rentrait dans l'ordre dans une atmosphère plus chaude. en été ces symptômes n'apparaissaient pas mais alors il transpirait extrêmement peu et uniquement dans les creux axillaires. En 1940 après une exposition importante de ses mains au froid il apparut des ampoules sur celles-ci. Elles disparurent définitivement et ne se reproduisirent plus. Depuis un certain nombre d'années il souffrait de douleurs vagues dans les muscles, de crampes dans les mollets et de raideur au niveau du cou. Il n'y avait aucune tuméfaction des articulations. Ces douleurs furent considérées comme d'origine rhumatismale et en 1945 toutes ses dents furent extraites. En 1951 il fut hospitalisé pour un court épisode fébrile. La radiographie pulmonaire, les protéines plasmatiques et l'urée sanguine étaient normales, la T.A. était à 10/7 seulement mais il y avait

une anémie. Pendant l'année 1952 il se sentit bien et travailla régulièrement. Depuis 1953 il se plaignait d'asthénie, de céphalées occipitales et d'étourdissements.

Il n'avait jamais saigné d'aucune manière, il n'avait jamais présenté d'essoufflement ou de perte de poids. Il fumait 20 cigarettes par jour mais ne consommait pas d'alcool.

Histoire familiale

Ses parents étaient Norvégiens. Le père était âgé de 67 ans et en bonne santé. Sa mère était morte d'une intoxication. Aucune trace d'affection dermatologique ne fut retrouvée ni dans les antécédents paternels ni dans les antécédents maternels. Parmi ses trois tantes parternelles encore vivantes il y en avait une qui avait été considérée comme saignant facilement. Les quatre soeurs et les deux frères du malade étaient en bonne santé et ne présentaient pas de maladie de peau.

L'histoire familiale ne donnait par ailleurs aucun renseignement.

Examen physique

L'examen physique montre un homme de taille moyenne de bonne constitution avec un teint un peu pâle. Le pouls était régulier et battait à 76 par minute. La T.A. était à 12/7.

- La peau

Il y avait une multitude de petites taches de la taille d'une tête d'épingle réparties sur le thorax et particulièrement sur les faces antérieures et postérieures, autour de l'ombilic, sur les fesses, le scrotum, la face dorsale du pénis, la partie distale des extrémités, et les régions rotuliennes. Leur couleur variait du rouge foncé au rouge noir. Les plus petites d'entre elles étaient unies et les plus grandes étaient légèrement surelevées. Elles avaient tendance à être groupées et de façon plutôt symétrique. Les plus grandes d'entre elles siégeaient sur les régions génitales et l'ombilic, les plus petites sur les genoux et les membres supérieurs. Au niveau des lésions les plus importantes la peau était quelque peu rugueuse. La face, les mains, et les extrémités inférieures jusqu'aux genoux étaient entièrement garnies de telles lésions. Quelques unes de ces lésions blanchissaient à la vitropression. En outre on trouvait sur la paume des mains et sur la plante des pieds un certain nombre de lésions jaunes et indurées mesurant de 1 à 2 mm de diamètre. Elles avaient l'aspect de petits grains.

- La tête

Les bosses frontales et la machoire inférieure étaient proéminentes. Il y avait un léger oedème des paupières et principalement de la paupière inférieure. Le malade signale que cet oedème avait toujours existé. Les mouvements oculaires étaient normaux. Sur la

conjonctive palpébrale on pouvait voir des dilatations anevrysmales de la taille d'une pointe d'épingle. Il n'y avait aucune opacité de la cornée. Les pupilles étaient égales et les réflexes normaux. Les cristallins étaient normaux. Il n'y avait aucune hémorragie, aucun exsudat, aucune pigmentation anormale de la rétine et les vaisseaux étaient normaux excepté un petit anévrysme visible sur le trajet d'une veine à la périphérie du cadran temporal inférieur gauche.

Le nez et les oreilles étaient normaux sans altération vasculaire.

La bouche

On remarquait à la jonction de la peau des lèvres et de la muqueuse labiale des petites taches pourpres de la taille d'une pointe d'épingle et disposées de façon linéaire. Ces lésions étaient plus importantes sur la lèvre supérieure. A cet endroit elles s'étendaient jusqu'à la jonction de la muqueuse gingivale. On remarquait quelques lésions sur la muqueuse des joues mais il n'y en avait aucune sous la langue ni sur le palais. Le patient portait un dentier complet. La gorge était normale. La thyroïde n'était pas palpable. Il n'y avait pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Le thorax était symétrique. La palpation et la percussion étaient normales. Le cœur n'était pas augmenté de volume. Le premier bruit était distinct et légèrement claqué. Il n'y avait aucun souffle de pointe.

L'abdomen

La rate et le foie n'étaient pas palpables. Le rein droit était palpable mais il pouvait être considéré de taille normale.

Organes génitaux

En dehors des lésions cutanées du pénis, du prépuce et du scrotum aucune anomalie ne fut notée.

Rectum et sigmoïde

Normaux.

Les extrémités

Les pulsations étaient normales ainsi que la température locale. Les doigts étaient courts et épais. Les ongles étaient recourbés. Les racines des ongles étaient très blanches et hors de proportion avec l'anémie légère. On notait sur les chevilles et sur la face dorsale des pieds un léger oedème indolore non dépressible avec une sensation rugueuse à la pression. Le reste de la peau était normal.

Cinq mois plus tard l'oedème des membres inférieurs était plus important et plus marqué à droite qu'à gauche et facilement dépressible. On ne remarqua aucun autre changement dans l'examen physique. Il n'y avait aucun signe de phlébothrombose. Les pulsations de la pédieuse ne purent pas être perçues au raison de l'oedème. Le malade signalait que l'oedème avait été plus important cet été qu'auparavant. Il s'était étendu jusqu'aux genoux mais avait regressé quelque peu quand la température s'était rafraîchie. Il transpirait très peu et souffrait de raideurs du cou et de plusieurs articulations comme les étés passés.

A la troisième visite du malade en Mars 1954 l'oedème avait remarquablement diminué et il ne souffrait plus de raideurs des articulations. Comme chaque hiver il accusait une sensibilité anormale au froid. On ne remarqua aucun changement à l'examen général du malade ni à l'examen des lésions cutanées. Pour la première fois on trouva trois nodules sous cutanés fermes mobiles de 0,3 sur 0,2 cm sur la face interne du coude gauche. Un autre nodule d'aspect semblable mais plus grand (0,5 sur 0,7 cm) fut remarqué sur la face postérieure du bras droit entre le coude et la région axillaire. Ces nodules avaient dû passer inaperçus aux examens précédents puisque le malade affirmait qu'ils existaient depuis deux ans. Par ailleurs il y avait un oedème des chevilles plus marqué à droite. La T.A. était à 11/8 et les pulsations des extrémités étaient normales. Trois mois plus tard l'oedème des jambes commençait de nouveau à augmenter.

Les résultats des différents examens de laboratoire fait durant les quatre visites du malade peuvent être résumés comme suit.

Urines

On trouva constamment de l'albumine par la méthode du biuret. La concentration maxima était de 10/10 et aucune substance réductrice ne fut trouvée. L'élimination des aminoacides était de 236 mg. Le culot de sédimentation contenait de rares hématies et de rares globules blancs ainsi que quelques cylindres hyalins et granuleux.

On trouvait de manière constante dans le culot de centrifugation de grandes cellules rondes ou ovales ressemblant à des macrophages et contenant une multitude de globules lipoïdiques. Sur les coupes colorées on put voir un ou deux petits noyaux irrégulièrement altérés et dans ces cellules le cytoplasme présentait une structure vacuolisée, les globules ne se coloraient pas. Dans le sédiment frais on pouvait voir des globules isolés ou réunis en petits groupes. A l'examen en lumière polarisée on put voir des corps biréfringents isolés et intra-cellulaires, ils avaient l'aspect caractéristique de la croix de Malte.

La formule sanguine, la vitesse de sédimentation et l'indice ictérique étaient normaux. On notait de la poikilocytose, de l'anisocytose et de l'éosinophilie. Les selles ne contenaient ni sang ni parasites. Le temps de coagulation et le temps de saignement étaient normaux. L'électrophorèse montra une répartition normale des différents constituants.

Puisque l'hypothèse avait été soulevée que cette forme d'angiokératose pouvait être une maladie de stockage des lipides, des études du sérum furent faites grâce à la courtoisie de J. MUNNAY STEELE de New-York. Le phosphore lipidique était quelque peu abaissé mais les autres investigations ne montrèrent aucune anomalie.

Une injection intraveineuse d'A.C.T.H. provoqua une réponse normale des 17 hydroxycorticostéroïdes du plasma.

Les résultats des explorations rénales et pulmonaires sont exposés dans le tableau reporté à la fin de l'observation. Il existait un certain degré d'emphysème et de fibrose pulmonaire. Une injection d'adrénaline ne modifia que légèrement ces symptômes. L'exploration des fonctions rénales montra une réduction de la filtration glomérulaire et une baisse du pouvoir de réabsorption tubulaire.

La transpiration fut étudiée par l'exposition au chaud et après une injection intramusculaire de 10 mg de pilocarpine. Il y eut une petite transpiration dans la région axillaire, la réponse fut moins importante au niveau de l'avant-bras et aucune sudation sur les paumes et le tronc. L'immersion des mains dans l'eau froide (12°) produisit un blanchiment des doigts. Le patient affirmait qu'il avait l'impression que ceux-ci étaient morts et en réalité il accusait une hypoesthésie à un stimulus douloureux. Cinq minutes après la fin de l'épreuve les doigts étaient redevenus normaux et ne présentaient ni rougeur douloureuse ni cyanose. Ce blanchiment était toujours plus accentué après une exposition de sept minutes dans une pièce froide (4°) et était accompagné d'un frissonnement. C'était seulement après 25 minutes de séjour à la température de la pièce que ses mains redevenaient normales.

Une radio du crâne montra une selle turcique normale, les sinus étaient peu développés et les bosses étaient proéminentes. Dans les quatorze mois qui suivirent aucune modification ne fut enregistrée au niveau du crâne mais le coeur avait manifestement augmenté de volume.

Un examen électrocardiographique fut pratiqué à deux reprises, il montra une hypertrophie ventriculaire douteuse et un raccourcissement anormal de l'espace PR (0,12 et 0,11 avec un rythme à 65 et 75).

Les tracés électrocardiographiques n'étaient pas modifiés par l'anoxie.

On pratiqua les biopsies suivantes :

= la moelle osseuse prélevée par ponction sternale était normale sauf quelques macrophages vacuolisés et d'aspect non homogène.

= les biopsies cutanées furent prélevées dans la région lombaire. Immédiatement sous la couche basale de l'épiderme on trouvait de minuscules espaces vasculaires irréguliers partiellement remplis de sang.

Il n'y avait pas d'hyperkératose. Sur quelques lésions il y avait un épaissement de l'épiderme. Le derme était principalement constitué de fibres collagènes denses contenant les appendices normaux de la peau. Les vaisseaux sanguins ne présentaient rien de remarquables.

Une coupe de 0,5 sur 1 cm d'un nodule sous cutané de la partie supérieure du bras droit montrait un morceau de peau avec de la graisse sous cutanée qui était si vasculaire qu'elle ressemblait à un angiome étendu entre les vacuoles lipidiques. Des substances basophiles trouvées dans quelques unes des vacuoles ne se coloraient pas à l'acide périodique. Celles-ci ne semblaient donc pas être des polysaccharides. Les coupes préparées avec les colorations pour les graisses ne montrèrent aucun dépôt anormal de ces substances. Les fibres collagènes furent les seuls corps biréfringents qui furent constatés.

Un ganglion inguinal fibreux fut prélevé. La capsule était épaissie et fibreuse. Le sinus sous capsulaire contenait des accumulations denses de lymphocytes et quelques foyers de macrophages. Il y avait une importante prédominance de tissu réticulé hypertrophié.

Le muscle strié ne présentait aucune altération remarquable. Il n'y avait aucune altération du tissu musculaire lui-même ni des vaisseaux sanguins. Des coupes congelées de la peau, des muscles et des ganglions lymphatiques colorés avec le Soudan IV ne révélèrent la présence d'aucun corps biréfringent.

Le foie prélevé par ponction biopsique, présentait une trame normale.

Deux soeurs, un frère et le fils de la soeur du malade furent examinés, on ne découvrit chez eux aucun signe physique ni aucun signe urinaire analogues à ceux présentés par leur parent.

Résultats des examens de laboratoire

- Exploration de la fonction rénale

	Patient	taux normaux
Clearance à l'inuline ml/min	64,5	130 $\pm$ 20
Clearance à P.A.H. ml/min	428	700 $\pm$ 130
Tm P.A.H. (Capacité d'excrétion tubulaire) mg/min	70,5	76
Tm Glucose (Capacité de réabsorption tubulaire) mg/min	200	375 $\pm$ 80

- Exploration de la fonction pulmonaire

	Patient	taux normaux
Capacité vitale ml	3640	4600
Ventilation au repos L/min/m ²	6,94	de 5 à 7
Capacité respiratoire Mx	88,4	122
Même épreuve après éphédrine	100	

IV - OBSERVATION DE VON INGEBORG FALCK

Monsieur H.R. né à DRESDE en 1914 restaurateur habitant BERLIN

Histoire familiale

- = Le père du malade est mort en 1945 à l'âge de 75 ans d'une albuminurie.
- = La mère est décédée d'une affection cardiaque
- = Sa soeur est en bonne santé ainsi que son fils âgé de 3 ans
- = Aucun autre membre de la famille ne présente de signes morbides analogues à ceux accusés par le patient.

Histoire de la maladie

Dans son enfance on trouve un épisode pulmonaire aigu entre 8 et 9 ans.

Les signes de la maladie actuelle ont fait leur apparition vers la 10ème année. Ils se sont traduits par l'apparition sur le corps de taches bleu-rouges ; cette éruption s'est installée sur les parties externes des avant-bras puis sur leur face postérieure et enfin sur tout le corps. Dès ces premières manifestations il avait été soigné mais sans résultat.

En 1934 il consulte le Professeur MARTENSTEIN de DRESDE, le diagnostic porté alors est celui de "angiokératoma corporis diffusum" de FERRY, mais le Docteur MARTENSTEIN ne pense pas que cette affection soit grave et le malade ne subit aucun traitement.

Depuis sa jeunesse le patient présente de fréquentes élévations thermiques à 39° mais sans cause apparente et il est de plus très sensible aux infections.

Il présente de fréquents troubles O.R.L. qui motivent plusieurs consultations de spécialistes.

Il a toujours été très robuste de constitution et il ne semble pas que sa force physique ait été altérée par son affection dermatologique. Le seul fait remarquable est l'apparition de saignements au niveau des lésions cutanées, ces hémorragies se produisent surtout lors du frottement et spécialement lorsqu'il roule à bicyclette. Mais par ailleurs il ne saignait jamais d'aucune part.

Au conseil de révision on constate une albuminurie mais son ajournement au service militaire est dû avant tout à sa maladie cutanée.

Aucune exploration particulière ne fut pratiquée pour éclaircir cette affection dermatologique et on ne s'inquiète pas outre mesure de la présence d'albumine dans les urines.

Depuis 1946 il se plaint de dyspnée d'effort apparaissant notamment à la montée des escaliers. Il accuse en outre un oedème des membres inférieurs. Cet oedème est mis sur le compte de l'albuminurie, il ne subit d'ailleurs aucune modification dans les années qui suivent.

A partir de 1949 on mit l'oedème des membres et la dyspnée sur le compte d'une maladie de coeur. On le traite à l'étaphylline et au strophantus, ce qui amène une amélioration de l'oedème.

En 1951 un électrocardiogramme ne montre aucune altération des tracés. En raison de la présence d'albumine dans les urines on fait une cytoscopie qui ne révèle aucune anomalie.

En 1953 la dyspnée s'aggrave et pour cette raison on fait un électrocardiogramme le 20/1/53, on constate la présence d'extra-systoles. Le malade n'a jamais accusé de douleurs précordiales. Il est traité à la strophantine. Une nuit à la suite d'une piqûre, il accuse des douleurs précordiales à type de crampes extrêmement violentes.

Depuis le milieu de 1952 il présente des troubles digestifs; régurgitations fréquentes, impression de plénitude gastrique, bruits hydroaériques. Ces symptômes se sont aggravés depuis janvier 1955. A partir de cette date il est sous surveillance médicale constante par son médecin traitant mais il n'y a eu aucune amélioration et le malade vient à notre clinique où il est hospitalisé le 25/3/53.

Par ailleurs l'appétit est bon, mais il a toujours très soif, les selles sont peu abondantes. La polyurie importante au début et le forçant à se lever plusieurs fois par nuit, a notamment diminuée avec la restriction des liquides.

Depuis janvier il ne fume plus, auparavant c'était un fumeur moyen. Il boit très peu d'alcool et n'a jamais présenté d'affection vénérienne.

Examen du malade le 25/3/53

C'est un homme de 38 ans en très bon état général.

On trouve des lésions cutanées sur tout le corps mais principalement sur la face postérieure du tronc. Ce sont de petites taches punctiformes qui ressemblent à des télangiectasies. Leur surface est rugueuse et elles ne disparaissent pas à la vitropression.

Le visage ne présente pas de lésions sauf sur les lèvres, la muqueuse du palais et les conjonctives.

Les lésions cutanées sont moins importantes sur la paume des mains et la plante des pieds. Par contre en certains endroits l'éruption est si accentuée que la peau est toute rouge. On ne note pas d'ictère, pas de dyspnée, peu de cyanose des lèvres mais il y a un très net oedème pré tibial.

- Tête

L'aspect est normal, la percussion du crâne ne révèle aucune douleur, les mouvements de la tête sont libres en tous sens. Les yeux sont normaux. Les pupilles sont régulières et égales des deux côtés, elles réagissent bien à la lumière et à la convergence. Le nez et les oreilles sont extérieurement normaux. La langue est humide. Il n'y a pas d'érythème. Les dents sont dans un état médiocre. La phonation et le voile du palais sont normaux. Au niveau du cou il n'y a ni adénopathies ni goitre.

- Thorax

Il est d'un aspect normal. La respiration est égale des deux côtés et d'une amplitude normale.

- Poumons

Le jeu diaphragmatique est normal et l'auscultation des deux champs pulmonaires ne révèle aucune anomalie.

- Coeur

Il est dévié vers la gauche. Il y a un souffle systolique de pointe. Le rythme est régulier. La T.A. est à 17/11.

- Abdomen

Il est souple non douloureux à la palpation, on ne trouve pas de défense. La rate et le foie sont normaux. Il n'y a pas de douleur à la pression des fosses lombaires. Les orifices herniaires sont normaux.

- Membres

Les mouvements actifs et passifs de toutes les articulations sont normaux. Il n'y a pas de douleur à la pression de la colonne vertébrale.

- Système nerveux central

Les réflexes sont normaux et symétriques. Il n'y a pas de tremblement.

- Psychisme

Il semble normal. Le malade est très éveillé et cherche à s'instruire.

Résultat des examens paracliniques

- Examen radiologique du thorax

La coupole diaphragmatique droite présente des contours festonnés. Le jeu des deux coupoles est satisfaisant. Le sinus droit se déplisse moins bien que le gauche. L'aérogastrie est importante. Les sommets s'éclaircissent bien. Il n'y a pas de lésions infiltratives. Les hiles sont hypertrophiés et très denses. Dans le hile droit on trouve une petite calcification de contour régulier et de la taille d'un haricot, elle se projette en arrière dans le huitième espace intercostal. Les ombres bronchovasculaires sont accentuées. Le coeur est hypertrophié, l'aorte est opaque. L'espace clair rétrocardiaque est libre.

Une radio du thorax en oblique droite ne montre aucune anomalie.

- Examen radiographique du crâne

Derrière la selle turcique on trouve deux petites opacités qui pourraient être des calcifications de la base. La selle est de taille et de morphologie normale. La constitution de la calotte est fine et on note des zones plus claires disposées parallèlement.

- Radiographie des deux avant-bras

On trouve prédominant du côté gauche des ombres analogues à celles que l'on rencontre dans les épaissements vasculaires.

- Radiographie des jambes

On trouve des ombres identiques aux aspects rencontrés dans les varices. Les images osseuses montrent une corticale à la limite normale.

- Radiographie de l'estomac

L'oesophage et le cardia sont normaux. L'estomac a la forme d'un hameçon, il est dévié à droite et descend au dessous des crêtes. Le bulbe et la partie supérieure du cadre duodénal sont disposés sur un plan antéro-postérieur. Le fond de l'estomac se déplisse bien. Le péristaltisme est assez superficiel. En position de TRENDELEMBURG le bulbe s'injecte, il est dilaté et atone mais de configuration normale. La muqueuse de l'estomac et du duodénum présente un aspect assez grossier. Il existe une aéroilée et une aérocolie importantes.

- Electrocardiogramme du 8/4/53

Rythme sinusal d'une fréquence voisine de 80.

PQ 0,12 QRS 0,09 QT 0,36

Grande onde R positive en DI Amplitude 1,7 mV : R négatif en D III
TI étalé et négatif - TII étalé et positif - TIII positif.

En conclusion : hypertrophie ventriculaire gauche.

QI est négatif et les tracés en CF5 et CF6 semblent indiquer un infarctus antérieur ancien.

Enregistrement du 2/6/53

A cette date les tracés montrent de nouveau des troubles situés du côté du ventricule gauche et sous endocardiques. Ces altérations se voient surtout sur les précordiales en CF5. Elles étaient déjà visibles sur les tracés du 8/4/53 mais elles étaient situées plus à gauche c'est à dire en CF6.

- Examen oscillométrique des deux jambes

Au niveau des cuisses et principalement dans la région supra-rotulienne on trouve des oscillations de grande amplitude avec un dicrotisme très marqué. Cette particularité est particulièrement nette au niveau de la poplitée, ainsi que dans la partie moyenne des deux mollets. A cet endroit l'amplitude est plus forte du côté gauche que du côté droit. (à gauche 24 mm, à droite 19 mm)

Le dicrotisme diminue au niveau des chevilles cependant que l'amplitude est plus grande à gauche qu'à droite. Le pouls à la pédieuse est normal.

En conclusion : ces résultats vraiment typiques de l'oscillographie nous indique une perte du pouvoir contractile de l'ensemble du système vasculaire, il en résulte par conséquent une perte de la tonicité et les vaisseaux se laissent plus facilement distendre à chaque poussée systolique. Ces symptômes se rencontrent dans les oedèmes d'origine vasculaire.

- Examen des yeux

Il fut effectué par le professeur de la clinique ophtalmologique de la Charité.

L'acuité visuelle est normale des deux côtés. Il existe une très légère hypermétropie. Sur la conjonctive au niveau de la commissure des paupières et de la caroncule on trouve des vaisseaux présentant des dilatations ampoulaire disposées en chapelet. Ces mêmes formations se retrouvent au niveau de la jonction entre la conjonctive et la paupière inférieure, mais elles ont une disposition plus dispersée.

Au F.O. les veines sont larges et présentent le phénomène du croisement par endroits elles présentent de grosses dilatations. Il n'y a pas d'hypervascularisation.

- Examens de laboratoire

Sérologie : groupe sanguin AI Rh

MEINICKE négatif

KAHN négatif

Autoagglutination négative

Réaction de déviation du complément à la toxoplasmose, négative

Prothrombine 65 % par la méthode de QUICK

Urines : albumine constamment positive. Réactions pour les sucres, l'urobiline et l'urobilinogène négatives. Dans le culot de sédimentation on trouve des cristaux d'urates, quelques leucocytes et souvent quelques hématies.

Réaction d'ESBACH positive à 2 pour 1000

Aminoacidurie 27,7 %

682 mg d'acides aminés dans un volume d'urines de 2460 cc avec un poids spécifique de 1008.

Épreuve de l'eau : On administre 1500 cc. Après 4 heures on constate une élimination de 745 cc et après 24 heures 2670 cc. La dilution a lieu jusqu'au poids spécifique de 1003. La concentration après épreuve de la soif était de 1012.

Clearance	8/4/1953	23/4/1953	taux normaux
Inuline	27,42 cc/min	16,91 cc/min	100 - 150
Acide para amino hippurique	81,9 cc/min	76,5 cc/min	450 - 700

Sang - morphologie

Diamètre moyen des hématies 7,68 μ

Erythrocytes : 99 % d'E. ronds - 1 % d'E. ovales

Courbe de BRICE-JONES normale

	25/3/53	7/4/53	21/4/53	1/6/53
hémoglobine	69 % = 10,8g	64% = 10,1g	63% = 9,9g	79% = 12,4g
érythrocytes	3,37 M	3,01 M	3,04 M	3,49 M
leucocytes	5400	7000	6400	5000

Répartition

	25/3/53	7/4/53	21/4/53	1/6/53
basophiles	-	-	-	2
éosinophiles	2	-	1	2
myélocytes	-	-	-	-
éléments jeunes	-	-	-	-
polynucléaires	59	66	59	66
monocytes	2	2	3	11
lymphocytes	34	30	35	20

Réticulocytes 5 - 13 0/00

Plaquettes 109400

Temps de coagulation 8 minutes 30 secondes

Temps de saignement 4 minutes

Composition chimique du sang

Urée à l'hypobromite, entre 42 mg et 69 mg

Réserve alcaline entre 42 et 29 volumes

Azote résiduelle entre 43,3 et 63,3 mg%

Urée urinaire entre 7, 75 et 8,1 mg%

Indican positif

Xanthoprotéïnes 50

Cholestérol 145 mg%

Sodium 125 mg

Chlore 0,376 mg%

Bilirubine 0,25 mg%

Réactions au thymol et au sulfate de cadmium négatives

Fer 108 gamma %

Glycémie entre 72 et 76 mg %

Electrophorèse

	12/4/1953		30/3/1953		8/4/1953		12/4/1953	
	abs.	rel						
Albumines	3,3%	55%	3,39%	53,81%	2,53%	44%	3,46%	57,7%
Gl. alpha I	0,26%	4,25%	0,23	3,26	0,34	5,8	0,20	3,3
Gl. alpha II	0,61	10,20	0,42	6,70	0,47	8,2	0,52	8,62
Gl. b�ta	0,70	11,70	0,55	8,72	1,26	22	0,63	10,46
Gl. gamma	1,13	18,85	1,74	27,51	1,15	20	0,19	19,9
TOTAL	6	100	6,3	100	5,75	100	6	100

Rapport globuline/albumine

0,82 0,85 1,27 0,74

Rapport albumine/globuline

1,24 1,16 0,78 1,36

Estomac

Acidité totale

  jeun - 21/14
 après excitation - 22/18
 alcool I - 14/12 : HCl
 alcool II - 10/12
 Alcool III + 8/14
 Alcool IV + 11/15

- III -

DESCRIPTION DE LA MALADIE

L'Angiokératose de Fabry est une affection rare et les quelques vingt observations recueillies dans la littérature mondiale peuvent se répartir ainsi que l'on fait remarqué FESSAS, WINTROBE et CARTWRIGHT en trois groupes.

= Un premier groupe réunit les observations présentant les caractéristiques dermatologiques de la maladie et les témoignages d'une participation générale. Ce sont les cas de FABRY, ANDERSON, STEINER et VOERNER, SIBLEY, WEICKSEL, RUITER et POMPEN, RUITER, POMPEN et WYERS, HORNBORSTEL et ses collaborateurs, BROWN et MILNE, FESSAS et ses collaborateurs, PITTELKOW, KIERLAND et MONTGOMERY, HEAD, NETHERTON et WOEHNLICH enfin SIGUIER, DUPERRAT, BETOURNE et HANAUT.

= Un second groupe est constitué par les cas où se trouvent les particularités cutanées de la maladie mais sans que soient précisés les éléments d'une atteinte plus générale. Cas de STUMPKE, VOLAUSEK, MADDEN, FUSS et BECHET.

= Enfin dans le troisième groupe se rangent les observations où le diagnostic demeure équivoque. Cas de TAGUCHI, ROBBA, PARISI, HALTER, RILLE, MARTENSTEIN, TUMA et HALACKA.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE

Première particularité, cette maladie n'a jusqu'ici été décrite que chez l'homme. Même dans les cas réduits aux seules manifestations dermatologiques l'affection n'a jamais été observée chez la femme.

Il n'est d'ailleurs pas prouvé que cette affection soit héréditaire car les parents de ces sujets semblent toujours indemnes, et aucune consanguinité n'est relevée parmi eux. Cependant RUITER et

POMPEN ont pu observer l'angiokératose de FARBY chez trois frères, dont deux moururent et l'un fut autopsié, et dans l'observation de BROWN et MILNE il s'agissait de deux demi-frères, nés de la même mère.

De ces constatations on peut déjà tirer deux conclusions :

1°/ Il nous semble nécessaire d'entourer de réserves l'interprétation des crises vasomotrices isolées constatées chez les deux soeurs du malade de SIGUIER, DUPERRAT, RETOURNE et HANAUT.

2°/ Si l'on envisage la possibilité d'une hérédité de la maladie on ne peut manquer d'être frappé par l'analogie de la transmission héréditaire de cette affection avec celle de l'hémophilie. Tout ceci restant d'ailleurs du domaine de l'hypothèse car nous manquons de documents familiaux suffisants pour étayer cette possibilité. Cependant si l'angiokératose de FARBY était héréditaire il semblerait logique de la considérer comme transmise par un gène fixe sur le chromosome sexuel. Ce gène présenterait un caractère létal et récessif ce qui expliquerait que cette maladie transmise par les femmes ne toucherait que le sexe masculin. L'observation des deux cas d'angiokératose de FARBY observée chez deux demi frères nés de la même mère serait alors à ce point de vue très démonstrative.

La symptomatologie de l'angiokératose de FARBY s'est enrichie au cours de ces dernières années et à la suite du travail fondamental de RUITER et POMPEN on peut décrire un tableau commun où dominent trois éléments :

= Les manifestations cutanées si particulières qu'elles font évoquer le diagnostic sur leur simple constatation,

= Le complexe vasculorénal qui représente la participation la plus constante et la plus marquante de l'état général au syndrome,

= Les signes associés, ils sont certes inconstants mais ils témoignent de la diffusion réelle d'un processus pathologique qui ne se cantonne pas exclusivement à la peau.

I - MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles réalisent en général les premiers signes de la maladie. Elles apparaissent dans l'enfance ou l'adolescence, elles ont une nette tendance à la diffusion et à l'extension dans les années qui suivent mais le plus souvent elles restent stationnaires dans les dernières décades de la vie.

Leur localisation est très particulière ainsi que le mentionne la plupart des observations. Elles débutent dans la partie inférieure du tronc, la région péri ombilicale et la racine des membres inférieurs. Ensuite elles subissent une extension centripète variable

qui groupe les lésions les plus importantes sur le scrotum, la verge, les fesses, le haut des cuisses, l'ombilic, mais les dissémine en outre, de façon plus dispersée, sur le tronc, et les membres supérieurs.

L'aspect clinique de ces lésions les a fait souvent considérer à tort comme des télangiectasies ou un purpura et c'est d'ailleurs sous le nom de "purpura hemorrhagica nodularis" que FABRY désigna primitivement la maladie.

En réalité, si la constatation de "taches rouges" disséminées sur le corps et prédominant dans les zones basses peut faire superficiellement songer au purpura, elles s'en écartent à la fois par leur chronicité et leurs caractères.

Morphologiquement il s'agit d'une éruption purpurique formée de minuscules papules dont la taille varie de celle d'une pointe d'épingle à celle d'une tête d'épingle en verre. Elles sont saillantes et râpeuses à la palpation, de coloration brunâtre ou rouge ou bleue. Certaines d'entre elles donnent l'impression d'être folliculaires et peuvent simuler grossièrement la kératose pileuse. Elles ne disparaissent pas complètement à la vitropression et quand celle-ci cesse, elles se remplissent rapidement de sang, redevenant rouges et saillantes. L'excoriation provoque une petite hémorragie. Certains éléments sont coiffés d'une squame kératosique brunâtre ou grisâtre.

Ces lésions cutanées diffusent sur le tronc et la racine des membres, mais elles touchent électivement la région du caleçon : organes génitaux, pubis, hanches, fesses, face interne du haut des cuisses. C'est toujours dans cette région qu'apparaissent les premiers éléments ; l'éruption y est plus dense que partout ailleurs.

II - LE COMPLEXE CARDIO VASORENAL

Outre les manifestations cutanées déjà si caractéristiques la maladie se singularise par un ensemble de troubles à dominante vasculaire, que RUITER et POMPEN ont décrit en 1939 sous le nom de "cardio-vaso renalem symptomenkomplex"

Ce groupement symptomatique comporte quatre manifestations dominantes

- = Les phénomènes vasomoteurs
- = l'œdème des chevilles et des paupières
- = les altérations rénales
- = la participation cardiaque

a) Les phénomènes vasomoteurs

Par leur importance ils dominent dans la majorité des observations. Les patients accusent, très précocement, souvent même dès le début de la maladie, des troubles pénibles, prédominant aux extrémités.

Ils se traduisent

- = soit par des douleurs de type rhumatoïde
- = soit par des crampes fréquentes ou des paresthésies des extrémités,
- = soit enfin et le plus fréquemment par des crises d'asphyxie ou d'acroparesthésie des doigts, avec sensation de doigts morts. Ces manifestations sont rebelles, tenaces et se répètent au des années.

La plupart des observations attirent l'attention sur une note bien particulière : l'impossibilité pour ces malades de s'adapter aux variations de température. Les crises sont déclanchées par le froid et le refroidissement, la chaleur ou le simple réchauffement. Dans un nombre important d'observations on remarque une diminution de la sudation.

b) L'œdème des chevilles ou des paupières

On le relève fréquemment. Il figurait dans l'observation princeps de FABRY. C'est un œdème discret, qui demeure souvent sans changement durant plusieurs années. Cependant PHOTON FESSAS WINTROBE et CARTWRIGHT insistent sur l'importance de cet œdème chez leur malade. Dans leur observation il apparaît très nettement que les manifestations œdémateuses subissaient un cycle saisonnier, elles étaient nettement plus accentuées en été et disparaissaient presque complètement en hiver. Pour RUITER et POMPEN l'œdème ne relève d'aucune manifestation cardiaque ou rénale mais serait lié à des modifications vasculaires.

c) Les altérations rénales

Elles sont présentes dans la majorité des cas. Il en est ainsi dans l'observation de SIGUIER, DUPERRAT BETOURNE et HANAUT où le malade se savait porteur d'une albuminurie depuis plusieurs années. Le degré de l'atteinte rénale est variable suivant les cas, et il est fréquent de voir ces sujets demeurer très longtemps sans altération de leur santé, en dépit d'une protéinurie de longue date. L'albuminurie résume souvent à elle seule les troubles rénaux, mais la présence d'hématurie microscopique et de cylindrurie est possible. Il est plus intéressant de noter la présence de lipoidurie, celle-ci est de la plus haute importance si l'on s'en réfère aux conceptions pathogéniques : c'est ainsi que dans l'observation de FESSAS WINTROBE et CARTWRIGHT il existait dans le sédiment urinaire de grandes cellules rondes ou ovales ressemblant à des macrophages et contenant d'innombrables corpuscules lipoides donnant bien en lumière polarisée le phénomène de birefringence.

d) La participation cardiaque

Elle est inconstante et souvent tardive. Dans quelques cas on trouve une hypertension artérielle portant à la fois sur la maxima et la minima. Dans sept observations on relève une cardiomégalie prédominant sur le ventricule gauche avec des lésions myocardiques à l'électrocardiogramme.

III - LES SIGNES ASSOCIES

Dans quelques cas on trouve un certain nombre de symptômes associés, témoins de la diffusion générale de la maladie.

= Les uns ne font qu'enrichir les manifestations cutanées. Ce sont les lésions des muqueuses signalées par certains auteurs sur les lèvres et la muqueuse buccale, elles ne se rencontrent en général pas ailleurs sur la face.

= De même sur la conjonctive bulbaire et palpébrale, le long des veinules, il a été noté ~~des~~ dilatations anévrysmales plus ou moins accentuées.

= Plus intéressantes sont les lésions du fond d'oeil car elles témoignent de la diffusion du processus pathologique à l'ensemble du système vasculaire. Elles se traduisent par des vaisseaux tortueux et des dilatations anévrysmales qui n'entraînent pas toutefois des troubles de la vision.

= On peut trouver de manière beaucoup plus accessoire un certain nombre de symptômes qui ne font que traduire la souffrance des différents appareils de l'organisme. Ils ne servent qu'à illustrer de façon encore plus probante la diffusion générale de l'angiokératose de FABRY.

Ce sont :

- l'emphysème pulmonaire, relevé dans trois observations
- une splénomégalie discrète (cas de BROWN et MILNE et de WOEHNLICH)
- une éosinophilie, notée dans deux cas
- des lésions osseuses et particulièrement des lésions nécrotiques de la tête fémorale. Elles ont été récemment rapportées par PITTELKOW et ses collaborateurs. Elles posent le problème d'une atteinte directe du système osseux, mais il semble plus vraisemblable de leur reconnaître une origine vasculaire.

EVOLUTION ET PRONOSTIC DE L'ANGIOKERATOSE DE FABRY

Le pronostic de l'angiokératose de FABRY est dominé par les lésions vasculaires et rénales. Ce sont elles qui en font la gravité et qui assombrissent sérieusement l'avenir des malades atteints de cette affection.

Les observations sont certes encore trop peu nombreuses pour permettre de dégager des lois générales mais toutes concordent à démontrer que des accidents graves peuvent survenir.

Les causes de décès les plus fréquentes sont :

- = l'insuffisance cardiaque qui figure dans deux observations,
- = l'azotémie progressive dans trois cas,

- = l'infarctus du myocarde, un cas
- = un accident cérébral aigu, un cas

Dans l'ensemble le pronostic éloigné reste assez compromis puisque dans la plupart des cas la mort survient avant 50 ans.

Il n'existe pas actuellement de traitement de l'angiokératose de FABRY. Diverses tentatives thérapeutiques ont été essayées, elles se sont toutes soldées par un échec. Il semble que tous les traitements entrepris jusqu'alors n'aient modifié en rien l'évolution de la maladie.

Dans l'observation rapportée dans la Sammlung Seltener Klinischer Falle par Von INGEBORG FALCK, l'auteur rapporte les essais d'un traitement à l'A.C.T.H. Cette thérapeutique présentait un gros intérêt sur le plan pathogénique, mais malheureusement son action fut nulle puisque le malade mourut d'urémie.

- IV -

ANATOMOPATHOLOGIE

Les données anatomopathologiques proviennent de deux sources

- = Les biopsies cutanées
- = les autopsies

= LES BIOPSIES CUTANÉES

Elles sont de réalisations faciles. Elles constituent la documentation la plus fréquente mais elles sont limitées dans leur potentiel d'investigation.

L'épiderme est soulevé par des lacunes sanguines extrêmement superficielles, bordées par un endothélium intact. Cet épiderme est généralement pourvu de squames kératosiques.

Les modifications de la musculature des petits vaisseaux dermiques sont encore mal élucidées.

Par contre, ainsi que l'a montré PITTELKOW il existe des aspects de vacuolisation des fibres musculaires des muscles errecteurs. Ces lésions sembleraient spécifiques.

Enfin POMPEN a décrit un curieux métamorphisme de la substance intersticielle du derme, une substance para-amyloïde. Mais ces faits ne sont pas retrouvés par tous les auteurs.

- LES AUTOPSIES

Elles sont du plus grand intérêt dans l'étude de cette maladie car elles permettent une étude histologique complète des différents organes, malheureusement elles sont encore peu nombreuses. On ne compte actuellement que trois études nécropsiques complètes ; deux cas de RUITER et un cas de SCRIBA.

Ces trois autopsies fournissent des renseignements concordants : les trois malades sont morts de coma urémiques.

Ils présentent un énorme épaissement des gros et des moyens vaisseaux, et surtout des artères rénales. La lumière n'est pas rétrécie. L'intima est parsemée de gouttelettes lipidiques. La média montre des myocytes vacuolisés, ainsi qu'une accumulation de substance protidique intercellulaire, dont les cellules contractiles sont creusées d'une vacuole centrale renfermant une substance biréfringente.

POMPEN note encore la sclérose glomérulaire du rein et l'accumulation de pigment ferrique dans la rate.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'angiokératose de **FABRY** se pose sous deux angles différents :

= C'est avant tout un diagnostic dermatologique dans lequel toute la discussion repose sur les caractères morphologiques et topographiques de l'éruption,

= C'est ensuite un diagnostic de médecine générale avec des maladies diffusant à l'ensemble de l'organisme et pouvant, à un moment quelconque s'accompagner de manifestations cutanées.

LE DIAGNOSTIC DERMATOLOGIQUE

Trois affections dermatologiques peuvent prêter à discussion avec l'angiokératose de **FABRY**, ce sont :

- les angiokératomes de **MIBELLI**
- les angiomes du scrotum de **FORDYCE**
- et - l'angiomatose de **RENDU-OSLER**

LES ANGIOKERATOMES DE MIBELLI

Ce sont de petites formations rouges de la taille d'une lentille ou un peu plus grandes. Elles sont recouvertes d'une squame kératosique adhérente. Leur nombre est variable, elles siègent électivement sur la face dorsale des orteils et des genoux et sur la face dorsale des doigts. Elles se rencontrent surtout chez les jeunes filles et leur évolution est variable ; tantôt elles persistent, tantôt elles disparaissent d'elles mêmes.

On peut considérer que la maladie de **MIBELLI** s'oppose à l'angiokératose de **FABRY** par trois caractères principaux :

- l'importance moins grande du facteur kératosique
- la survenue dans les deux sexes
- la localisation élective aux parties distales des membres.

Pendant longtemps les angiokératomes de MIBELLI furent considérés comme des tuberculides. Actuellement cette étiologie ne semble pas avoir une valeur absolue car on les a déjà rencontrés chez des sujets à cuti négative.

Enfin sur le plan anatomopathologique deux types s'opposent :

= tantôt, ainsi que l'avait décrit LOVER on voit des kystes sanguins enclavés dans l'épiderme hyperkératosique sans infiltration inflammatoire du derme.

= tantôt on trouve un fort nodule inflammatoire lymphohistiocytaire parcouru de gros capillaires dilatés.

On peut donc considérer que les angiokératomes de MIBELLI forment un groupe non homogène et que leur étiologie reste imprécise.

LES ANGIOMES DU SCROTUM DE FORDYCE

Ils furent décrits par FORDYCE, HYDE et SUTTON

Ils peuvent prêter à discussion parce que la maladie de FABRY atteint exclusivement les hommes et que les angiomes du scrotum sont parfois kératosiques d'où le nom d'angiokératomes qui leur est donné dans certains cas.

Cependant ils s'opposent à l'angiokératose de FABRY par plusieurs points :

- = ils surviennent toujours après la trentième année,
- = ils sont peu nombreux,
- = ils ne débordent jamais les organes génitaux
- = ils ne s'accompagnent enfin d'aucun trouble fonctionnel ni général.

L'ANGIOMATOSE DE RENDU-OSLER

Elle ne présente guère de caractères communs avec l'angiokératose de FABRY.

Dans la maladie de RENDU-OSLER les malformations cutanées apparaissent après la puberté. Ces lésions siègent avec prédilection au visage, sur la poitrine et les bras. Elles s'accompagnent d'hémorragies diverses d'où le nom de télangiectasies hémorragiques héréditaires qui leur est parfois réservé. Elles ne comportent pas de facteur kératosique. Enfin cette affection ne sort pas du cadre de la dermatologie. Au contraire dans l'angiokératose de FABRY les manifestations cutanées font leur apparition dès l'enfance et leur topographie est différente. Enfin la maladie de RENDU-OSLER se rencontre dans les deux sexes et elle présente un caractère familial beaucoup plus net que la maladie de FABRY.

LE DIAGNOSTIC DE MEDECINE GENERALE

Dans le cadre de la médecine interne trois diagnostics peuvent se discuter avec l'angiokératose de FABRY. Ce sont :

- la périartérite noueuse
- la lipoïdose de la peau et des muqueuses
- la maladie de NIEMANN-PICK

LA PERIARTERITE NOUEUSE

Elle s'accompagne de manifestations cutanées dans 24 % des cas et constamment d'une atteinte rénale, mais par contre elle se distingue de la maladie de FABRY par

- = une évolution par poussées au cours desquelles il existe une atteinte marquée de l'état général avec fièvre et asthénie importante,
- = la présence fréquente d'une polynévrite et d'une éosinophilie et enfin
- = la biopsie musculaire qui montre les lésions caractéristiques.

LA LIPOIDOSE DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES

C'est une maladie familiale s'accompagnant de modifications cutanées et muqueuses.

Il s'agit de petits dépôt blancs jaunâtres ayant l'aspect de petits nodules, en rapport avec de l'hyperkératose. Ces lésions sont surtout importantes sur le visage et les membres. L'atteinte de la muqueuse laryngée est fréquente et se traduit par de l'enrouement.

Cette lipoïdose est le résultat du dépôt d'une albumine lipidique soluble dans l'acétone.

Dans tous les cas étudiés jusqu'ici les lipides sanguins étaient toujours nettement augmentés et il existait fréquemment des troubles du métabolisme des glucides dans le sens d'une hyperglycémie.

Enfin la lipoïdose de la peau et des muqueuses ne s'accompagne jamais de syndrome cardio-vaso-rénal.

LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

Comme la plupart des réticuloses elle peut s'accompagner de manifestations cutanées et prêter à discussion avec l'angiokératose de FABRY. Ces deux maladies peuvent d'autant plus se ressembler que SCRIBA a décrit des dépôts de phosphatides dans le système réticulo-endothélial au cours de la maladie de FABRY et que les réticuloses s'accompagnent parfois de troubles rénaux. Cependant la splénomégalie est inconstante dans l'angiokératose de FABRY ainsi que les signes d'atteinte hépatique. Il faut néanmoins noter que la gammaglobulinémie serait souvent en faveur d'une lésion du foie.

CONCLUSIONS

Tout l'intérêt de l'angiokératose de FABRY réside dans la diffusion du processus pathologique à l'ensemble de l'organisme. Cette constatation qui résulte des observations et des recherches faites ces dernières années tend à faire réviser complètement les idées émises jusqu'alors sur cette affection. L'angiokératose de FABRY décrite initialement par son auteur comme une maladie essentiellement dermatologique, déborde maintenant le cadre de cette spécialité pour prendre place dans la pathologie générale.

Les études faites sur cette maladie sont encore trop peu nombreuses pour permettre d'élucider entièrement sa pathogénie.

En conclusion des dernières observations publiées, il semble que les tendances actuelles soient de classer l'angiokératose de FABRY dans les affections de thésaurisation. En effet, SCRIBA fut le premier à montrer que le matériel stocké dans les dépôts était de nature lipoprotéique. Il trouva à l'analyse du muscle cardiaque un taux décuplé de diaminophosphatides et il incrimina à la base de la maladie une viciation du métabolisme lipidique. Cependant, il est à remarquer que, jusqu'ici aucune anomalie n'a été signalée concernant l'équilibre des lipides du sérum, et que les différences de coloration et de répartition du matériel stocké séparent l'angiokératose de FABRY des autres thésaurisations lipidiques connues. Actuellement, un seul fait semble certain : si cette viciation du métabolisme lipidique existe, elle affecte essentiellement la musculature lisse. En effet les modifications histochimiques se retrouvent de façon concrète dans le cœur et les muscles des vaisseaux, mais une atteinte comparable de la musculature striée ne figure que dans une seule autopsie.

On conçoit aisément qu'un certain nombre de points restent obscurs, il reste à préciser les altérations éventuelles des muscles viscéraux et surtout à éclaircir les corrélations profondes qui unissent si singulièrement les lésions de la peau et les lésions vasculaires. La classification définitive de cette maladie et particulièrement de ses formes incomplètes constitue un problème qui reste en suspens. Si toutes les apparences semblent pouvoir faire de l'angiokératose de FABRY une entité clinique très voisine des maladies de stockage, aucun élément ne permet actuellement de conclure de façon absolue.

Vu, le Président de thèse :

R. DEGOS

Vu, Le Doyen de la Faculté :

L. BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. FABRY J.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis
(Purpura papulose haemorrhagica Hebrae)
Arch. Dermat. u. Syph. 43 : 187 1898

2. TRAUB E.F. and TOLMACH J.A.

Angiokeratoma
Arch. Dermat. and Syph. 24 : 39 1931

3. FABRY J.

Zur Flink und Atiologie des angiokeratoma.
Arch. Dermat. u. Syph. 123 : 294 1916

4. FABRY J.

Weiterer Beitrag zur Klinik des angiokératome
(Naevus angiokeratosus)
Dermat. Wchnschr. 90 : 339 1930

5. FAHEY J.

Über einen Fall von angiokeratoma circumscriptum am linken
Oberschenken.
Dermat. Ztschr. 22 : 1 1915

6. ANDERSON W.

A case of angiokeratoma
Brit. J. Dermat. 10 : 113 1898

7. STEINER L. and VOERNER H.

Angiomatosis miliaris "Eine ididopathische Gefässerkrankung"
Deutsche Arch. Klin. Med. 96 : 105 1909

8. GUNTHER H.

Anhidrosis und Diabetes insipidus
Ztschr. Klin. Med 78 : 53 1913

9. STUMPKE G.

Ein Fall von angiokeratoma Corporis Diffusum
Arch. Dermat. u. Syph. 121 : 191 1916

10. SIBLEY W.K.

Case for diagnosis
Proc. Roy. Soc. Med. 2 : 70 1918

11. WEICKSEL G.

Angiomatosis, bzw. Angiokeratosis universalis (eine schr. seltene
Haut und gefasskrankheit)
Deutsche med. Wchnschr. 51 : 898 1925

12. HARTENSTEIN H.

Angiokeratoma corporis diffusum bei einem 20 Jahre alten Mann
Dermat. Wchnschr. 103 : 1477 1936

13. ROBBA G.

Su un caso di angiokeratoma corporis diffusum (FABRY)
Bol. Sez. Reg. Soc. Ital. Dermat. e Sif. 14 : 223 1936

14. TAGUCHI Y.

Über den ersten Fall von angiokeratoma corporis diffusum in Japan
Dermat. Wchnschr. 107 : 1281 1938

15. TUMA J. and H. ALACKA K.

Angiokeratoma corporis diffusum
Zentralbl. Haut u. Geschlechtskr. 62 : 214 1939

16. VOLAVESEK

Angiokeratoma corporis diffusum (FABRY)

17. RUITER M. and POMPEN A.W.M.

Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit Kardiovasorenalem
Symptomenkomplex bei 3 Brüdern.
Arch. Dermat. u. Syph. 179 : 164 1939

18. POMPEN A.W.M. RUITER M. and WYERS H.J.G.

Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry as a Sign of
an unknown internal disease : two autopsy reports
Acta Med. Scandin. 128 : 234 1947

19. HORNBORSTEL H. SPIER W. KOCH H. and SCRIBA K.

Angiokeratoma corporis diffusum FABRY mit kardiovasorenalem
Symptomenkomplex als allgemeine Erkrankung auf dem boden einer
Thesaurismose
Hautarzt. I : 183 1950

20. RUITER M.

A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 68 : 21 1953

21. KOCH H.

Augenveränderungen beim Angiokeratoma universale FABRY
Ber. Deutsch. Ophth. Gesellsch. 55 : 357 1950

22. HORNBORSTEL H. SPIER W. and KOCH H.

Angiokeratoma corporis diffusum universale (FABRY) mit cardio-vasorenalem Symptomenkomplex als Allgemeinertkrakung
Arztl. wehnschr. 6 : 49 1951

23. HORNBORSTEL H.

Das angiokeratoma corporis diffusum universal mit kardio-vasorenalem Symptomenkomplex als neuartige Thesaurismoseform
Helvet. Med. Act. 19 : 388 1952

24. HORNBORSTEL H. and SCRIBA K.

Sur Diagnostik des angiokeratoma FABRY mit dardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Phosphatidspeicherungskrankheit durch Probeexcision der Haut.Klin. Wehnschr. 31 : 68 1953

25. BROWN A. and MILNE J.A.

Diffuse angiokeratoma : Report of 2 cases with diffuse skin changes I with neurological symptoms and splenomegaly.
Glasgow M.J. 33 : 361 1952

26. EIK-NES K. SANDBERG A.A. NELSON D.H. TY LER F.H. and SAMUELS

Changes in plasma levels of 17 hydroxycorticosteroids during the intraveinuous administration of A.C.T.H., A test of adrenocortical capacity in the Humen.
J. Clin. Invest. 33 : 1502 1954

27. HEAD G.D.

Multiples hemangiomas of the skin associated with dyspituiratism.
Arch. Int. Med. 20 : 24 1917

28. NETHERTON E.W.

A case for diagnosis (angiokeratoma or multiple angioma ?)
Arch. Dermat. and Syph. 19 : 965 1934

29. WOEHNLICH H.

Zur symptomatologie multipler angiome
Arch. Dermat. 187 : 528 1949

30. MADDEN J.F.

Generalised Angiomatosis (telangiectasis)
J.A.M.A. 102 : 442 1934

31. FUHS

Naevus angiokeratosus
Dermat. Wehnschr. 89 : 1815 1929

32. BECHET P.

Multiple disseminated angioma
Arch. Dermat. and Syph. 46 : 165 1942

33. PARISI P.

Angiomatosi outis universalis o angiokeratoma corporis diffusum
(un caso in sogetto iposurrenalica)
Arch. Ital. Dermat. Sif. 20 : 180 1947

34. HALTER

Angiomatosis miliaris
Zentrabl. Haut. u Geschlechtskr. 66 : 291 1940-1941

35. PRICE J.H.

Angiokeratoma corporis diffusum
Brit. J. Dermat. 67 : 105-109 March 1955

36. SCRIBA M.

Zur pathogenese des angiokeratoma corporis diffusum FABRY mit
cardio-vaso-renalem symptomenkomplex
Verhandl. Deutsh. path. gesellsch. 34 : 221 1951

37. RUITER M.

Histological investigation of the skin in angiokeratoma corporis
diffusum in particular with regard to associated disturbance of
phosphatid metabolism.
Dermatologica 109 : 273 - 286 (Nov). 1954

38. ESSER H.

Dtsch. Med. WSCHR. 75 21/707 1950

39. JAKOB W. GAHLEN K DIEKAMNN

Arztl. Wschr. 8 23 : 551 1953

40. KOCH H.

Zbl. Hautkrkh. 76 390 1951

41. RUITER M.

Nedld. Tschr. Geneesk. 1 : 3 184 1951

42. RUSSEL B.

Brit. J. Radiol. 24 198 1951

43. Klin. Wschr. 31 31/33 743 1953

44. URBACH E. und C. WIETHE

Virchows arch. 273 285 1929

45. FESSAS P. WINTROBE M.M. and CARTWRIGHT G.E.

Angiokeratoma corporis diffusum universale (FABRY)
J.A.M.A. Arch. Int. Med. 95 469 - 481 (March) 1955

46. PITTELKOW R.B. KIERLAND R.R. et MONGOMERY H.

Angiokeratoma corporis diffusum

A.M.A. Arch of Dermat. 72 556 - 561 (Dec.) 1955

47. SIGUIER F. DUPERRAT B BETOURNE Cl. et HANAUT

L'angiokeratose de FABRY, expression cutanée d'une maladie
générale nouvellement individualisée

Bull. et Mem. de la société Med. des Hôpitaux de PARIS.

48. VON INGEBORG FLACK

Sammlung Seltener Klinischer Falle 1955



